

特 許 協 力 条 約

P C T

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第 12 条、法施行規則第 56 条）

〔P C T 36 条及び P C T 規則 70〕

出願人又は代理人 の書類記号 09718	今後の手続きについては、様式 P C T / I P E A / 4 1 6 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 2 0 0 5 / 0 0 4 2 7 4	国際出願日 (日. 月. 年) 0 4 . 0 3 . 2 0 0 5	優先日 (日. 月. 年) 2 9 . 0 3 . 2 0 0 4
国際特許分類 (I P C) Int.Cl. 別紙参照		
出願人 (氏名又は名称) 国立大学法人京都大学		

1. この報告書は、P C T 35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第 57 条 (P C T 36 条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。
3. この報告には次の附属物件も添付されている。 a. <input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で 5 ページである。 <input checked="" type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙 (P C T 規則 70. 16 及び実施細則第 607 号参照) <input type="checkbox"/> 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙 b. <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第 802 号参照)
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 <input checked="" type="checkbox"/> 第 I 欄 国際予備審査報告の基礎 <input type="checkbox"/> 第 II 欄 優先権 <input checked="" type="checkbox"/> 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 <input checked="" type="checkbox"/> 第 IV 欄 発明の単一性の欠如 <input checked="" type="checkbox"/> 第 V 欄 P C T 35 条 (2) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 <input type="checkbox"/> 第 VI 欄 ある種の引用文献 <input type="checkbox"/> 第 VII 欄 国際出願の不備 <input checked="" type="checkbox"/> 第 VIII 欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 1 4 . 0 9 . 2 0 0 5	国際予備審査報告を作成した日 0 3 . 0 7 . 2 0 0 6		
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 光本 美奈子	4 B	9 3 5 9
	電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 8		

様式 P C T / I P E A / 4 0 9 (表紙) (2005 年 4 月)

第 I 欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
- ☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
- ☐ 国際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
- ☐ 国際公開 (PCT規則12.4(a))
- ☐ 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1-53 _____ ページ、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 別紙参照 _____ 項、出願時に提出されたもの

第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 別紙参照 _____ 項*、14.09.2005 付で国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ 項*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1-13 _____ 図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ/図*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 9、12、22-24、28、30-32、34-37

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☒ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 9、12、22-24、28、30-32、34-37 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

第Ⅷ欄参照

☒ 請求の範囲 28、30-32 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。

出願人は所定の期間内に、

☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ P C T 規則13の3.1(a)又は(b)及び13の3.2に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ スクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第IV欄 発明の単一性の欠如

1. ☒ 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付命令書に対して、出願人は、規定期間内に、
- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、異議を申し立てた。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申し立てたが、規定の異議申立手数料を支払わなかった。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。
2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。
3. 国際予備審査機関は、PCT規則 13.1、13.2 及び 13.3 に規定する発明の単一性を次のように判断する。
- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。
- 請求の範囲 1－15、22－24、29－32 に記載された発明は、DANCE 特異的プロテアーゼによる DANCE の切断により得られるポリペプチドに係るものであり、一方、請求の範囲 16－21、25－27、33－37 に記載された発明は DANCE の複合体に係るものである。してみれば、両発明群の共通事項は、DANCE に係ることであるが、この点は、たとえば以下の文献に記載されているように公知である。
- NAKAMURA T et al., DANCE, a novel secreted RGD protein expressed in developing, atherosclerotic, and balloon-injured arteries, J Biol Chem, 1999, vol.274, no.32, p.22476-22483
- よって、請求の範囲 1－15、22－24、29－32 に記載された発明と、請求の範囲 16－21、25－27、33－37 に記載された発明とは、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえず、異なる 2 の発明からなる発明群であると認められる。また、請求の範囲 28 は、それぞれ異なる 2 の発明を含むと認められる。
4. したがって、国際出願の次の部分について、この報告を作成した。
- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-8, 10, 11, 13-21, 25-27, 29, 33 に関する部分

第Ⅴ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性（N）	請求の範囲 1-8, 10, 11, 13-21, 25-27, 29, 33	有
	請求の範囲 _____	無
進歩性（I S）	請求の範囲 1-8, 10, 11, 13-21, 25-27, 29, 33	有
	請求の範囲 _____	無
産業上の利用可能性（I A）	請求の範囲 1-8, 10, 11, 13-21, 25-27, 29, 33	有
	請求の範囲 _____	無

2. 文献及び説明（PCT規則70.7）

請求の範囲1-8, 10, 11, 13-21, 25-27, 29, 33に記載された、配列番号6で表されるアミノ酸配列からなり、かつインテグリン結合活性およびホモ複合体形成活性からなる群より選ばれる1以上の活性を有するポリペプチド及びそれをコードするポリヌクレオチドに係る発明は、国際調査報告に引用されたいずれの文献にも開示されておらず、当業者にとって自明なものでもない。

第Ⅷ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 9, 12, 22-24, 28, 30-32, 34-37

明細書には、ヒト DANCE cDNA を 293T 細胞にトランスフェクションし、システインプロテアーゼインヒビター (E64) またはセリンプロテアーゼインヒビター (アプロチニン) を含む無血清培地で培養したところ、DANCE の切断は E64 で阻害されなかったが、アプロチニンにより阻害されたことから、DANCE はセリンプロテアーゼにより切断されることが示唆された旨記載されている。

しかしながら、「DANCE 特異的プロテアーゼ」なるものは具体的にいかなるものか明細書に開示されておらず、どのような物理化学的、理化学的性質を有するものであるかも不明である。

また「弾性繊維形成調節剤」について、参考例 2 として DANCE のアミノ末端ドメインが弾性繊維形成に必要であることが記載されているものの、「弾性繊維形成調節剤」なるものは具体的にいかなるものか明細書に開示されておらず、どのようなものであるか不明である。

また、「DANCE の切断活性を有する画分」、「DANCE 切断剤」等についても具体的にいかなるものか明細書に開示されておらず、どのようなものであるか不明である。

したがって、上記請求の範囲は明確に記載されているとはいえず、また、上記請求の範囲に係る発明について明細書に十分に裏付けられているとはいえないし、当該技術分野の専門家が実施できる程度に明確かつ十分に開示されていない。

なお、請求の範囲が明確に記載されておらず、また、明細書に十分な裏付けがされていない上記請求の範囲に係る発明については、予備審査報告を作成していない。

請求の範囲 2, 4, 6, 8, 35-37

マウス及びラットの切断型 DANCE ポリペプチドについて、ヒト、マウス、ラットの DANCE は種間で極めて高い同一性を示すこと、DANCE 特異的プロテアーゼによる切断部位近辺のアミノ酸は 100% 保存されていること等の事情は存在するものの、上記切断型 DANCE について明細書には具体的に開示されておらず、上記請求の範囲に係る発明について明細書に十分に裏付けられているとはいえない。

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 紙形式
☒ 電子形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの
☒ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
☐ 出願後に、調査又は審査のために、この国際機関に提出されたもの
☐ _____ 付で、この国際予備審査機関が補正*として受理したもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、国際予備審査報告書の基礎となる配列表又は配列表に関連するテーブルに“superseded”と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 欄の続き

国際特許分類 (IPC) Int. Cl

C12N15/09 (2006. 01), A61K38/46 (2006. 01), A61K45/00 (2006. 01), A61K48/00 (2006. 01), A61P9/00 (2006. 01), A61P9/10 (2006. 01), A61P11/00 (2006. 01), A61P17/00 (2006. 01), A61P17/02 (2006. 01), A61P43/00 (2006. 01), C07K14/47 (2006. 01), C07K16/18 (2006. 01), C12N9/64 (2006. 01), C12P21/08 (2006. 01), C12Q1/26 (2006. 01), C12Q1/37 (2006. 01), G01N33/15 (2006. 01), G01N33/50 (2006. 01), G01N33/53 (2006. 01), G01N33/566 (2006. 01)

第 I 欄 報告の基礎 2.

請求の範囲

第 9-11, 14, 16-18, 20, 22, 23, 25, 26, 28-30, 34 項 出願時に提出されたもの

第 1-8, 12, 13, 15, 19, 21, 24, 27, 31-33, 35-37 項 1 4 . 0 9 . 2 0 0 5 付けで国際予備機関が受理したもの

請求の範囲

1. (補正後) 配列番号 6 で表されるアミノ酸配列と 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、かつインテグリン結合活性およびホモ複合体形成活性からなる群より選ばれる 1 以上の活性を有する、DANCE 特異的プロテアーゼによる DANCE の切断により得られるポリペプチド。
2. (補正後) 以下 (a) ~ (c) のいずれかのポリペプチド:
 - (a) 配列番号 6 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド;
 - (b) 配列番号 10 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド;
 - (c) 配列番号 14 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド。
3. (補正後) 請求項 1 記載のポリペプチドをコードする塩基配列からなるポリヌクレオチド。
4. (補正後) 以下 (a) ~ (c) のいずれかのポリヌクレオチド:
 - (a) 配列番号 5 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド;
 - (b) 配列番号 9 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド;
 - (c) 配列番号 13 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド。
5. (補正後) 配列番号 8 で表されるアミノ酸配列と 90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなり、かつリシルオキシダーゼ結合活性、リシルオキシダーゼ様-1 結合活性および LTBP 2 結合活性からなる群より選ばれる 1 以上の活性を有する、DANCE 特異的プロテアーゼによる DANCE の切断により得られるポリペプチド。
6. (補正後) 以下 (a) ~ (c) のいずれかのポリペプチド:
 - (a) 配列番号 8 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド;
 - (b) 配列番号 12 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド;
 - (c) 配列番号 16 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド。
7. (補正後) 請求項 5 記載のポリペプチドをコードする塩基配列からなるポリヌクレオチド。
8. (補正後) 以下 (a) ~ (c) のいずれかのポリヌクレオチド:

- (a) 配列番号7で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド；
- (b) 配列番号11で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド；
- (c) 配列番号15で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド。

9. DANCEをDANCE特異的プロテアーゼに接触させることを特徴とする、
- 5 DANCEの切断方法。
10. 請求項1又は2記載のポリペプチドに特異的親和性を有する抗体。
11. 請求項5又は6記載のポリペプチドに特異的親和性を有するモノクローナル抗体。
12. (補正後) 動物由来の生体試料においてDANCE特異的プロテアーゼによる
- 10 DANCEの切断量を測定することを特徴とする、DANCE切断量の検査方法。
13. (補正後) 抗DANCE抗体を含有する、DANCEの切断量の測定用試薬。
14. DANCE特異的プロテアーゼによるDANCEの切断部位に、当該プロテアーゼに抵抗性を示すようにアミノ酸変異が導入されている、DANCE変異
- 15 体。
15. (補正後) 請求項14記載のDANCE変異体をコードする塩基配列からなるポリヌクレオチド。
16. 少なくとも2つのDANCEを含んでなるDANCE複合体。
17. 識別可能な形態である少なくとも2種類のDANCEを含んでなる、請求
- 20 項16記載の複合体。
18. リシルオキシダーゼ及び／又はLTBP2をさらに含んでなる請求項16又は17記載の複合体。
19. (補正後) 少なくとも1つのDANCE及びLTBP2を含んでなるDANCE複合体。
- 25 20. 少なくとも2つのDANCEを接触させ、複合体を形成させることを特徴とする、少なくとも2つのDANCEを含んでなるDANCE複合体の調製方法。
21. (補正後) 少なくとも1つのDANCEをLTBP2に接触させ、複合体を

形成させることを特徴とする、少なくとも1つのDANCE及びLTBP2を含んでなるDANCE複合体の調製方法。

22. 以下の工程(a)、(b)及び(c)を含む、DANCE特異的プロテアーゼの活性を調節し得る物質のスクリーニング方法：

- 5 (a) 被検物質を、DANCE特異的プロテアーゼに接触させる工程；
(b) 上記(a)の工程に起因して生じるDANCE特異的プロテアーゼの活性を測定し、該活性を被検物質を接触させない場合のDANCE特異的プロテアーゼの活性と比較する工程；
(c) 上記(b)の比較結果に基づいて、DANCE特異的プロテアーゼの活性
10 の調節をもたらす被検物質を選択する工程。

23. 弾性線維形成調節剤を同定するための方法である、請求項22記載の方法。

24. (補正後) 以下の工程(a)、(b)及び(c)を含む、DANCE特異的プロテアーゼの活性を調節し得る物質のスクリーニング方法：

- (a) 被検物質を非ヒト動物に投与する工程；
15 (b) 上記(a)の工程に起因して生じるDANCE特異的プロテアーゼの活性を測定し、該活性を被検物質を投与しない場合のDANCE特異的プロテアーゼの活性と比較する工程；
(c) 上記(b)の比較結果に基づいて、DANCE特異的プロテアーゼの活性の調節をもたらす被検物質を選択する工程。

20 25. 以下の工程(a)、(b)及び(c)を含む、少なくとも2つのDANCEを含んでなるDANCE複合体の形成を調節し得る物質のスクリーニング方法：

- (a) 被検物質の存在下、少なくとも2つのDANCEを接触させる工程；
(b) 上記(a)の工程に起因して生じるDANCE複合体の量を測定し、該量を被検物質の不在下におけるDANCE複合体の量と比較する工程；
25 (c) 上記(b)の比較結果に基づいて、DANCE複合体の形成を調節する被検物質を選択する工程。

26. 識別可能な形態である少なくとも2種類のDANCEを用いる、請求項2

5 記載の方法。

27. (補正後) 以下の工程 (a)、(b) 及び (c) を含む、少なくとも1つのDANCE及びLTBP2を含んでなるDANCE複合体の形成を調節し得る物質のスクリーニング方法：

5 (a) 被検物質の存在下、少なくとも1つのDANCEをLTBP2に接触させる工程；

(b) 上記 (a) の工程に起因して生じるDANCE複合体の量を測定し、該量を被検物質の不在下におけるDANCE複合体の量と比較する工程；

(c) 上記 (b) の比較結果に基づいて、DANCE複合体の形成を調節する被
10 検物質を選択する工程。

28. 請求項23～27のいずれか1項記載の方法により得られる弾性線維形成調節剤。

29. DANCEの切断活性を指標とする、DANCE特異的プロテアーゼのスクリーニング方法。

15 30. 請求項29記載の方法により得られるDANCE特異的プロテアーゼ。

31. (補正後) 請求項29記載の方法により得られるDANCE特異的プロテアーゼをコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

32. (補正後) 請求項30記載のDANCE特異的プロテアーゼ、又はその発現ベクターを含有する弾性線維形成調節剤。

20 33. (補正後) 以下 (a) 及び (b) を含む、DANCE複合体の形成用キット：

(a) DANCE、又はDANCE発現ベクター；

(b) 以下 (i) ～ (vi) の少なくとも1つの成分；

(i) (a) のDANCEと識別可能な形態のDANCE；

(ii) (a) のDANCEと識別可能な形態のDANCEの発現ベクター；

25 (iii) LTBP2；

(iv) LTBP2発現ベクター。

34. 以下の工程 (a) ～ (b) を含む、DANCE特異的プロテアーゼ発現細

胞の同定方法：

- (a) 所定の動物細胞とDANCEとを接触させる工程；
- (b) DANCEが切断されるか否かを評価する工程。

35. (追加) DANCEの切断活性を有する画分。

5 36. (追加) 請求項35記載の画分を含む、DANCEの切断剤。

37. (追加) 弾性線維形成調節剤である、請求項36記載の剤。